



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**"TITULO DE TESIS"**

**DESENSIBILIZACIÓN A QUIMIOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS. EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**CINTIA ALEJANDRA FALCK FUENTES**

**TUTOR:**

**DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ.**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**DRA. DIANA ANDRADE PLATAS**



**CIUDAD DE MEXICO**

**FEBRERO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DESENSIBILIZACIÓN A QUIMIOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.  
EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.**



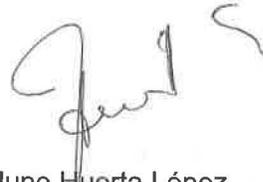
Dr. José N. Reyles Manzur

Director de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. José Guadalupe Huerta López

Profesor Titular del curso de Alergia e Inmunología Pediátrica



Dr. David Alejandro Mendoza Hernández

Tutor de Tesis

## INDICE PÁGINA

1. AGRADECIMIENTOS	1
2. RESUMEN	2
3. INTRODUCCION	3
4. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	4- 19
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
6. JUSTIFICACION	21
7. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS	22
8. MATERIALES Y METOLOGIA DE LA INVESTIGACION	23
9. VARIABLES DEL ESTUDIO	24-25
10. CONSIDERACIONES ETICAS	26
11. RESULTADOS	27-28
12. CONCLUSIONES	29
13. RECOMENDACIONES	30
14. BIBLIOGRAFIA	31-33
15. ANEXOS	34-36

## 1. AGRADECIMIENTOS

Una vida de esfuerzo y dedicación, concluyo con este trabajo uno de los periodos más importantes de mi vida, mi carrera como subespecialista en Alergia e Inmunología clínica Pediátrica, al finalizar mi carrera como médico pediatra en mi natal Honduras, jamás imagine todo lo que la vida podría ofrecerme a través de la oportunidad de continuar mis estudios en este país, México y el instituto nacional de pediatría estarán en mi corazón por siempre.

Gracias a Dios padre por haberme dado siempre las herramientas y la fortaleza para seguir adelante, palabras de aliento y confort a través de alguna persona cuando ya no podía más y sobre todo por cuidar a mi hijo, Carlos Saúl Arita Falck, mi más preciado tesoro mientras estaba lejos de mi tierra.

A tí hijo te agradezco el darme el valor y el coraje para seguir adelante, dicen que cuando uno es padre tiene la responsabilidad de enseñar y formar a sus hijos, sin embargo amor mío, tú me formaste a mí, desde que te tuve en mi vientre supe que tendría que luchar día a día por ser mejor persona, mejor profesional y ser una madre a la que tú puedas mirar con ojos de orgullo algún día.

A mi padre, Carlos Hernán Falck, mi ejemplo, mi orgullo y mi roca, papi te amo con toda mi alma, agradezco a tí el tener un alma inquebrantable ante los embates de la vida, ya que me enseñaste con el ejemplo.

A mi madre, Dilcia Marina Fuentes, gracias por ser mi apoyo, por verme aun como la niña de sus ojos, por estar allí para mí y tenerme en su corazón y en sus oraciones, estoy segura que ha sufrido más que yo mis propias penas, te amo mami.

A mis amigos y hermanos de lucha que siempre me acompañaron, me apoyaron he incluso me presionaron cuando había necesidad.

A mis maestros, al Dr. David Alejandro Mendoza, maestro, amigo y tutor de esta tesis, gracias por enseñarme que no hay nada imposible y que la primera limitación es la que nosotros mismos ponemos. Al Dr. Víctor Hernández quien fue la primera persona y la ultima en preguntarme como me sentía lejos de mi hijo. Hoy le respondo doctor: Fue duro pero lo que me llevo de esta institución y lo que espero darle a mi hijo y a mis pacientes en mi querida Honduras lo vale.

Por último gracias a los autores principales de mis días, a los niños mexicanos, gracias por enseñarme a ser mejor médico y mejor persona, espero haber contribuido a sus vidas así como ustedes en la mía.

## 2. RESUMEN

### DESENSIBILIZACIÓN A QUIMIOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.

Mendoza-Hernandez David L1. Falck-Fuentes Cintia L2. Médico pediatría, subespecialista en Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. 2. Residente de segundo año de Alergia e inmunología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.

**INTRODUCCIÓN:** Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son causa de reacciones fatales; la mayor sobrevida de los pacientes que estos sean expuestos a múltiples tratamientos como quimioterapéuticos, compuestos biológicos que mejoran la sobrevida, siendo en muchas ocasiones el único fármaco disponible.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son una importante causa de morbilidad y mortalidad, que además afectan el pronóstico de la patología asociada ya que en muchas ocasiones el cambio de esquema terapéutico se traduce en reducción de la esperanza de vida del paciente. Los procedimientos de desensibilización implican una herramienta terapéutica útil para lograr una tolerancia temporal del fármaco sin necesidad de cambiar el esquema terapéutico y se vuelven procedimientos fundamentales cuando no existe otra opción terapéutica.

**JUSTIFICACIÓN:** El número de pacientes que presentan reacciones adversas a fármacos ha aumentado en los últimos años con una variabilidad amplia que va desde el 0.3% en pacientes ambulatorios hasta el 20% en pacientes hospitalizados aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes. Siempre que es posible se debe evitar el fármaco causal y buscar una opción terapéutica que sea eficaz y de fácil adquisición, lo cual se vuelve un reto sobre todo en las poblaciones con enfermedades crónicas u oncológicas cuyo cambio de terapéutica puede repercutir en la sobrevida del paciente o cuando no existe otra opción terapéutica, ante esta problemática se crearon protocolos de desensibilización aplicados en adultos que se han extrapolado a la población pediátrica, sin embargo no encontramos estudios descriptivos en la población pediátrica hasta el momento; el objetivo de este estudio es describir las características clínicas de los pacientes, protocolo de desensibilización utilizado y los eventos adversos presentados durante dichos procedimientos.

**OBJETIVO S** Describir las características clínicas de los pacientes con alergia a fármacos y los procedimientos de desensibilización realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 5 años. Describir las características clínicas de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a Fármacos. Conocer los protocolos de desensibilización aplicados en nuestra institución. Identificar la frecuencia y el tipo de eventos adversos asociados a los procedimientos de desensibilización a fármacos.

**MATERIALES Y METODOS:** estudio Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal. Criterios de selección: Expedientes de pacientes entre 1 y 18 años de edad que ameritaron procedimientos de desensibilización en el periodo comprendido entre Marzo 2012 a Noviembre 2017 Análisis estadístico: Las variables continuas se expresaron como promedio y desviación estándar, o medianas y percentiles, dependiendo de su distribución. Las variables nominales se presentaron como frecuencias y porcentajes. Se utilizara el programa de Excel para el análisis estadístico y se presentaran tablas y gráficos.

**RESULTADOS:** Durante el periodo de 5 años entre marzo del 2012 hasta diciembre del 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría se realizó desensibilización a quimioterapéuticos a 22 pacientes, con un promedio de 6 pacientes por año, la edad oscilo entre los 3 años y los 17 años de edad (9.23 años) con una relación H: M de 4:1.12. La L- Asparaginasa causo la reacción en 21/22 pacientes (96%) y 1 paciente presento reacción a Doxorubicina (4%). Se realizaron un total de 67 desensibilizaciones a los pacientes descritos con un promedio de 5.6 procedimientos por paciente. Un 36% (8/22) pacientes no presentaron ningún tipo de reacción durante el procedimiento de desensibilización, sin embargo un 63% (14/22) de los pacientes presentaron algún tipo de reacción de hipersensibilidad durante el procedimiento de desensibilización de las cuales se describieron 14% (2/14) de reacciones grado 3, 64% (9/14) reacciones grado 2 y 28% (4/14) de reacciones grado 1, no se reporta ninguna muerte asociada al procedimiento.

**CONCLUSIONES:** En la población estudiada encontramos que el 63% de los pacientes a los que se les realizo un procedimiento de desensibilización presentaron algún tipo de reacción durante el mismo, en su mayoría en el último paso del procedimiento, sin embargo solo el 4% de las reacciones se consideraron como graves y no se ha reportado hasta el momento ninguna muerte asociada al procedimiento. La desensibilización en la población estudiada significo el poder continuar con la quimioterapia de primera línea con L-Asparaginasa y Doxorubicina en el 86% de los casos.

### 3. INTRODUCCION

Las reacciones de hipersensibilidad son la tercera causa de reacciones fatales a fármacos es por quimioterapéuticos (WAO 2014) la mayor sobrevida del paciente con Cáncer hace que este sea expuesto a múltiples tratamientos quimioterapéuticos también los pacientes con enfermedades autoinmunes son expuestos a biológicos y ciertos pacientes con padecimientos crónicos tipo Fibrosis Quística que con mayor sobrevida gracias a los tratamientos actuales y al trasplante.

La pregunta aún hoy sigue vigente: ¿Cómo sobrellevamos las reacciones de hipersensibilidad a fármacos? Los métodos más comunes se aplican la evitación del fármaco y la sustitución del fármaco, sin embargo se debe tener en cuenta los costos de la sustitución y las complicaciones secundarias al cambio como la resistencia antimicrobiana.

Todas estas limitantes deben plantearse previo a la decisión de retiro o sustitución de un fármacos, es por ello que desde hace varios años se han planteado procedimientos de desensibilización para lograr la administración efectiva de dichos fármacos.

La desensibilización es un proceso de rápida atenuación de las señales que se presentan en respuesta a la estimulación de un fármaco y se realiza mediante la administración del mismo en pequeñas dosis e incrementos progresivos hasta llegar a la dosis terapéutica, permitiendo su tolerancia, sin embargo, conocemos poco sobre la realización de este tipo de procedimientos en la población pediátrica.

#### 4. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

Desde 1977, el Consejo para Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) formó un grupo de trabajo para el Reporte Internacional de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen la Reacción Adversa Medicamentosa como "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento..." (5) (6) (7) (8)

Las Reacciones de hipersensibilidad a fármacos (HRS por sus siglas en inglés: Hypersensitivity drug reactions) se clasifican en predecibles y no predecibles. 80% de los efectos adversos a fármacos son predecibles. Éstos se reconocen por un efecto farmacológico conocido y, en general, son dosis dependientes. (7) (9) Los efectos no predecibles ocurren por intolerancia al fármaco, reacción idiosincrática, alergia al medicamento o reacción anafilactoide (pseudoalérgica). Las reacciones de hipersensibilidad ocupan 6-10% de las RAM. (7) (10) (11)

Las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse en 3 grados. Grado 1 son estrictamente cutáneas, presente eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario y/o angioedema. Grado 2 incluye síntomas respiratorios, cardiovasculares o gastrointestinales; como estridor, disnea, sibilancias, náusea, vómito, mareo, (presíncope), diaforesis, sensación estrechez torácica o garganta, dolor abdominal. Grado 3 incluye hipotensión, hipoxia (cianosis, SpO<sub>2</sub> <92%), alteración de estado de alerta (confusión, incontinencia) o colapso cardiovascular. (2) (12) (13) (14)

Por otra parte, a distinguir la definición de anafilaxia. Anafilaxia consiste en una reacción inmunológica aguda de hipersensibilidad sistémica o generalizada severa, que amenaza la vida. (15) (16) El diagnóstico de anafilaxia se realiza cumpliendo criterios clínicos establecidos en un convenio internacional e interdisciplinario: Anaphylaxis Workin Group, entre 2004 y 2005. (16) (13)

La desensibilización consiste en la inducción de tolerancia a los compuestos desencadenantes de una respuesta de hipersensibilidad. En el caso de los fármacos esta respuesta se conoce como reacción adversa a medicamentos. (1) (2) (3) (4)

Desde 1977, el Consejo para Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) formó un grupo de trabajo para el Reporte Internacional de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen la Reacción Adversa Medicamentosa como "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento..." (5) (6) (7) (8)

Las RAM se clasifican en predecibles y no predecibles. 80% de los efectos adversos a fármacos son predecibles. Éstos se reconocen por un efecto farmacológico conocido y, en general, son dosis dependientes. (7) (9) Los efectos no predecibles ocurren por intolerancia al fármaco, reacción idiosincrática, alergia al medicamento o reacción anafilactoide (pseudoalérgica). Las reacciones de hipersensibilidad ocupan 6-10% de las RAM. (7) (10) (11)

Las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse en 3 grados. Grado 1 son estrictamente cutáneas, presente eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario y/o angioedema. Grado 2 incluye síntomas respiratorios, cardiovasculares o gastrointestinales; como estridor, disnea, sibilancias, náusea, vómito, mareo, (presíncope), diaforesis, sensación estrechez torácica o garganta, dolor abdominal. Grado 3 incluye hipotensión, hipoxia (cianosis, SpO<sub>2</sub> <92%), alteración de estado de alerta (confusión, incontinencia) o colapso cardiovascular. (2) (12) (13) (14)

Por otra parte, a distinguir la definición de anafilaxia. Anafilaxia consiste en una reacción inmunológica aguda de hipersensibilidad sistémica o generalizada severa, que amenaza la vida. (15) (16) El diagnóstico de anafilaxia se realiza cumpliendo criterios clínicos establecidos en un convenio internacional e interdisciplinario: Anaphylaxis Workin Group, entre 2004 y 2005. (16) (13)

Los principales agentes quimioterápicos relacionados con reacciones de hipersensibilidad son los taxanos, platinos, epipodofilotoxinas, asparaginasa y procarbazina; menos frecuente doxorubicina y 6-mercaptopurina. (17) (18) (19)

Dentro del grupo de taxanos se encuentran Paclitaxel y Docetaxel. Paclitaxel es utilizado en el tratamiento de cáncer de mama, ovario, pulmonar, vejiga, próstata, melanoma y

esófago, entre otros. Docetaxel se emplea en cáncer de mama, pulmonar de células no pequeñas, estómago avanzado, cabeza, cuello y próstata con metástasis. (9) (18) (19)

Los platinos son agentes alquilantes, en este grupo se incluye cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Los platinos se utilizan en cáncer testicular, ovario, pulmonar, mama, cervical, estómago, próstata, colon y recto; entre otros. (9) (18) (19)

Etopósido (VP16) y Tenopósido (VM 26) son epipodofilotoxinas. Etopósido utilizado principalmente en manejo de cáncer testicular, vejiga, próstata, pulmonar, estómago, útero, cerebral. Tenipósido se utiliza en el manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) y malignidades neurológicas. (18) (19)

L – asparaginasa es una enzima producida por *Escherichia coli*; aunque también existe una forma producida por *Erwinia chrysanthemi* y una forma conjugada de polietilenglicol, Pegaspargasa (Oncaspar) menos accesibles. Esta enzima es pilar en tratamiento de pacientes con LAL, (18) (19) (20)

Otros agentes alquilantes son Procarbazina, Dacarbazina, Cloranbucilo, Melfalan, Ciclofosfamida e Ifosfamida. Procarbazina se usa en enfermedad de Hodgkin avanzado, carcinoma broncogénico, tumor cerebral. (18) (19) Dacarbazina se utiliza en melanoma maligno metastásico, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, neuroblastoma, rdbomiosarcoma y carcinoma medular de tiroides. (18) (19) Cloranbucilo y Melfalan; se utilizan en cáncer de vejiga. (18) (19) Ciclofosfamida e Ifosfamida se emplean en linfoma, leucemia, tumor cerebral y cáncer pulmonar entre otros.

Doxorrubicina, daunorrubicina, idaunorrubicina y epirrubicina; son antracíclicos. Se indican en cáncer de vejiga, mama, próstata, pulmón, leucemias, linfomas, mieloma, neuroblastoma y tumores de tejidos óseos y blandos entre otros.

Citarabina y Fludarabina, son antimetabolitos utilizados en el tratamiento de leucemia y linfoma de Hodgkin. 5 – Fluorouracilo es un antimetabolito usado en tratamiento colorrectal y cáncer de mama entre otros. Mercaptopurina se utiliza en leucemia, enfermedad intestinal inflamatoria.

Bleomicina es un antibiótico utilizado en cáncer epidermoide, melanoma, sarcoma y linfoma.

Derivados de plantas alcaloides se incluyen Vinorelbina, utilizado en cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer de mama; Vincristina, utilizado en cáncer de vejiga, tumor de Wilms y sarcoma de Kaposi.

Los anticuerpos monoclonales Rituximab, Ifliximab y Cefuximab, se utilizan como agentes antineoplásicos en leucemias y linfomas. (7) (18) (19)

### **Epidemiología**

Los antineoplásicos tienen una variable incidencia en reacciones de hipersensibilidad de acuerdo al agente específico. La incidencia para reacciones de hipersensibilidad severa es menor de 5%. (17) (18).

Se reportan reacciones de hipersensibilidad con taxanos en 2 – 5%, con disminución de dicha incidencia al 1 – 2% cuando existe premedicación con esteroides y antihistamínico. Se han reportado reacciones anafilácticas severas en 2 – 4% con paclitaxel y 2% con docetaxel. Como factor de riesgo se incluye historia de reacción dérmica leve en curso previo, disfunción respiratoria y obesidad. (18) (19)

Con los platinos se reportan reacciones de hipersensibilidad en 10 – 27% de los pacientes. 5 – 20% con cisplatino, 9 – 27% con carboplatino y 10 – 19% con oxaliplatino. (9) (17) (18) (19) (21) (4) En una serie de 413 pacientes con reacciones de hipersensibilidad a carboplatino; 100% con síntomas cutáneos, 57% síntomas cardiovasculares, 42% síntomas gastrointestinales y 20% síntomas respiratorios. (9) (4) En 3 casos descrito trombocitopenia como reacción de hipersensibilidad tardía. (18) En general se demuestra mayor incidencia y severidad de reacciones de hipersensibilidad en relación con el número de subsecuentes exposiciones (7) (1) (17) (18) (19) (4) (22) (23) (12). Dicha característica se ha obtenido a través de los reportes de HDR donde se han reportado que hasta el 50% de las reacciones ocurren durante la octava administración de los casos. (9) (18) (19) (4) En un estudio de 126 pacientes, el riesgo calculado fue 47% para reacción severa con intervalo mayor 24 meses de la exposición a carboplatino versus 6.5% en caso de intervalo menor de 12 meses. (9)

### **L-ASPARAGINASA**

La asparaginasa (L-ASPAR) se considera un fármaco esencial en el manejo de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda. (8) Se trata de una enzima procedente de cultivos de *Escherichia coli* (*E. coli*) y de *Erwinia chrysanthemii* (*E. chrysanthemii*) con capacidad de hidrolizar la L-asparagina convirtiéndola en ácido aspártico y amonio. Las células normales son capaces de sintetizar este aminoácido de novo, pero en las células leucémicas, la depleción extracelular de L-asparagina provoca la detención del ciclo celular

y la inhibición de la síntesis proteica induciendo la apoptosis celular. La depleción de L-asparaginasa asocia también a una menor síntesis de otras proteínas como albúmina, insulina, fibrinógeno y factores de la coagulación, lo que produce anomalías homeostáticas propias de la L-asparaginasa. (2) (4) (12)

Tipos de asparaginasa Existen 3 formas comercializadas de L-ASA:

- La nativa derivada de *E. coli*. Constituye la formulación más utilizada.
- La derivada de la bacteria *E. chrysanthemi*. Se usa en los pacientes que han desarrollado hipersensibilidad a la L-ASA de *E. coli* nativa y a la Peg-asparaginasa (PEG-ASP).
- La asparaginasa de *E. coli* conjugada con polietilenglicol (PEG-ASP). Indicada como parte del tratamiento citostático combinado de la LLA en pacientes pediátricos y adultos

Las dosis recomendadas para L-ASA de *E. coli* nativa son 5.000-10.000 UI/m<sup>2</sup>/48-72 h, para L-ASA de *Erwinia* 20.000 UI/m<sup>2</sup>/48 h (3 veces/semana), y para PEG-ASP 1.000-2.500 UI/m<sup>2</sup> cada 2 semanas. En general, cada dosis de 10.000 UI/m<sup>2</sup> de L-ASA de *E. coli* nativa debería ser sustituida por 20.000-25.000 UI/m<sup>2</sup> de L-ASA de *Erwinia*. La dosis de sustitución de L-ASA de *Erwinia* en pacientes que sufren hipersensibilidad a la PEG-ASP sería de 25.000 UI/m<sup>2</sup> administrada vía intramuscular o vía endovenosa días alternos durante 2 semanas, por cada dosis de PEG-ASP.

Entre los efectos adversos descritos en la literatura por el uso de L-Asparaginasa las reacciones de hipersensibilidad son de las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de L-ASA. Es una de las complicaciones más importantes por la potencial gravedad y las implicaciones terapéuticas y pronósticas. En niños la incidencia oscila del 0-50% y en adultos se sitúa alrededor del 15% (8) La incidencia es más elevada con L-ASA nativa. Las reacciones de hipersensibilidad se han asociado a la generación de anticuerpos contra proteínas bacterianas. La mayoría de los episodios ocurren durante la reexposición, siendo más frecuentes en consolidación y mantenimiento.

L-asparaginasa se asocia con reacción de hipersensibilidad también descritas en base a la vía utilizada para la administración, 6-34% de los pacientes con administración vía endovenosa y hasta 25% vía intramuscular. 43% muestra reacción inmediata. Reacción anafiláctica en menos del 10%. (1) (3) (18) (19) Como factores de riesgo se reconoce historia de exposición previa, intervalos mayores de 1 mes entre cursos de quimioterapia, administración del fármaco cada semana y dosis mayores de 6000 UI/m<sup>2</sup> superficie corporal. (18) (19) (24)

La L-ASA origina con frecuencia la formación de anticuerpos que pueden inactivarla. Estos anticuerpos no se asocian a reacción de hipersensibilidad en el 8-33% de las ocasiones, pero causan una inactivación de la L-ASA que se asocia a una menor eficacia

Las reacciones de hipersensibilidad con Etopósido se presentan en 34% y con Tenopósido en 52%. La incidencia de anafilaxia aproximado 0.7 – 14%. Con Doxorubicina se reporta 9% de reacción de hipersensibilidad inmediata. (18) (19) (21)

Procarbazina y Dacarbazina también tiene importante incidencia en reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes especialmente en pacientes con tumor cerebral, asociado con incremento de los metabolitos citotóxicos con los anticonvulsivantes fenobarbital, fenitoína y carbamazepina. (18) (19) La asociación de Dacarbazina con reacciones de hipersensibilidad es rara. (18)(19)

Con Ciclofosfamida e Ifosfamida se presenta reacciones de hipersensibilidad más frecuente con administración vía endovascular. Ifosfamida, muestra reacciones de hipersensibilidad en menos de 1%. Las reacciones de hipersensibilidad con Citarabina, Fludarabina, son raras y en general severas. No existen reporte de hipersensibilidad con Vinoralbina. Existen rara vez reacción alérgica con Cloranbucilo, Vinblastina y Melfalan. Mercaptopurina presenta reacción de hipersensibilidad en 2.7%, fiebre como síntoma más frecuente. Existe escasa evidencia de 5 – Fluorouracilo respecto a reacciones de hipersensibilidad. Bleomicina presenta reacción de hipersensibilidad en 1% de los paciente con linfoma y en tumores sólidos el 0.5%. (18)

Respecto a los anticuerpos monoclonales, las reacciones de hipersensibilidad tienen incidencia hasta 40% Trastuzumab, 77% Rituximab, 16 - 19% Cetuximab y 5% Pantitimumab. (7) (18) Otra tasa menciona hipersensibilidad inmediata en 2-3% para Infliximab, 5 – 10% Rituximab, 0.6 – 5% para Trastuzumab. (9) (4) La presentación variable reportado 26% leve, 48% moderada y 26% severa. (9) (17) (18) (4)

Los factores de riesgo de las reacciones de hipersensibilidad asociadas con agentes quimioterapicos en particular son poco conocidas. Sin embargo se reconocen establecidos factores de riesgo asociados con el paciente y con el fármaco en las reacciones de hipersensibilidad en general. Respecto al paciente se incluye: género Femenino, edad adulta, infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), infección viral concomitante, previa hipersensibilidad a un fármaco relacionado químicamente, asma, uso

de Beta-antagonistas, Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El paciente con atopia no tiene mayor riesgo para presentación de efecto adverso a fármaco, pero sí mayor riesgo de reacción alérgica severa. Respecto al fármaco se reconocen de mayor inmunogenicidad las siguientes características: mayor complejidad estructural, mayor peso molecular o peso molecular menor de 1,000 dalton acoplado con un hapteno y la vía de administración tópica, intramuscular o endovenosa. (11)

Los factores que incrementan el riesgo y severidad de un episodio anafiláctico son similares mundialmente. Incluye factores asociados a la edad, comorbilidades y medicamentos. Como medicamentos están los Beta-bloqueadores y los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (IECA). Como comorbilidades antecedentes de enfermedad atópica severa, enfermedad cardiovascular, mastocitosis, enfermedad respiratoria crónica, defecto en vías de degradación de mediadores como elevados niveles basales de triptasa, histamina, bradicina, factor activador de plaquetas (PAF). Universalmente también se reconocen factores que amplifican la respuesta inmunológica, aumenta la permeabilidad intestinal y la absorción del alérgeno; como son el etanol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), trigo/gliadina omega 5, mariscos y apio. Otros propuestos son infecciones de vía aérea superior (IVAS), infecciones agudas, fiebre, estrés emocional, estado premenstrual y viajes o alteración de la rutina en general. (16) (14)

En México se desconoce la epidemiología nacional. En Estados Unidos, anualmente se atribuyen más de 100,000 muertes. (11) Se estima 3-9% de admisiones hospitalarias por RAM. De forma intrahospitalaria se menciona una variable incidencia de 0.6 - 25%. (6) (25)

Las reacciones de hipersensibilidad ocupan 6-10% de las RAM. (7) (10) (11) En un meta-análisis referida una tasa de 15%, con efectos graves en 6.7%. (7) Ocupando la cuarta a sexta causa de mortalidad en pacientes hospitalizados. (25) Para anafilaxia, la prevalencia en estudios internacionales se estima 0.05 – 2%; sin embargo se considerada esta cifra subestimada por bajo reporte. (16)

## FISIOPATOLOGÍA.

La desensibilización inhibe los mecanismos de activación y liberación de mediadores de las células cebadas, con varias hipótesis sugeridas. Las tres más aceptadas y no excluyentes entre sí son: 1) depleción de los componentes de las señales de transducción como syk-kinasa, 2) depleción de mediadores debajo de umbral, 3) internalización de Fc $\epsilon$ RI a través de progresiva unión a una concentración baja de antígeno. (9) (23) (4) Estos mecanismo inhibidos son la base de las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia.

Los taxanos se asocian principalmente con reacciones no mediadas por IgE, como reacción anafilactoide. Descrito reacción con la primera administración hasta en el 95. Otros mecanismos propuestos incluyen activación de células cebadas y basófilos mediados por IgE con menor frecuencia. (9) (1) (7) (1) (17) (1) (17) (21)

L-aspar se propone en mayor de los casos un mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE o activación del complemento. (19) También en mayoría la reacción de hipersensibilidad es tipo I en el caso de platinos, Doxorubicina, Citarabina, Fludarabina y los anticuerpos monoclonales. Doxorubicina rara vez se relaciona con mecanismos de hipersensibilidad tipo III como alveolitis alérgica y otros como necrólisis epidérmica tóxica. (9) (17) (18) (19) (21) (4) También reconocidas reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad de los tipos II, III y IV para anticuerpos monoclonales. (9) (27) (7) (17) En caso de Cetuximab reconocida mediada por anticuerpos IgE contra el oligosacárido galactosa- $\alpha$ -1,3 galactosa presente en la porción Fab de su cadena pesada, 90% presenta reacción en la primera infusión. (7) (12)

Con Vincristina se ha reportado sólo un caso de reacción anafilactoide y hemorragia pulmonar en un paciente con LAL. Con ciclofosfamida son más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad tardía, sin evidencia de mecanismos mediados por IgE. (18)

El mecanismo de hipersensibilidad en caso de Etopósido y Blemocina no ha sido identificado. (18)

Se reconoce una misma fisiopatología para la reacciones de hipersensibilidad a fármacos en general. (11) (7) (1) La clasificación más utilizada, de Gell y Coombs, se base en la respuesta inmunológica para dividir en cuatro grupos: Tipo I) Mediada por IgE o Anafiláctica, Tipo II) Citotóxica, Tipo III) Complejos inmunes, Tipo IV) Celular o Retardada. (7) (11) (1) (2) Las principales características de estas reacciones se mencionan en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Clasificación de Hipersensibilidad a fármacos de acuerdo con Gell y Coombs.</b>				
<b>Tipo Reacción Inmunológica</b>	<b>Tiempo inicio de reacción</b>	<b>Reactantes inmunes</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Ejemplos de manifestaciones sistémicas</b>
Reacción Tipo I Inmediata o Anafiláctica	Segundos a minutos (puede ser en horas)	Anticuerpos IgE	Activación células cebadas y basófilos, liberación histaminas y mediadores inflamatorios.	Eritema, Urticaria, Angioedema, Prurito, Síntomas respiratorios (Broncoespasmo), Síntomas Gastrointestinales (Vómito, Diarrea), Anafilaxia
Reacción Tipo II Citotóxica.	Variable, en horas generalmente	Anticuerpos IgG y/o IgM específicos	Fijación complemento, Fagocitosis, Células NK.	Anemia hemolítica, Trombocitopenia, Agranulocitosis
Reacción Tipo III Complejos inmunes.	General 1 – 3 semanas, puede ser en horas	Depósito tisular complejos inmunes con anticuerpos IgG y/o IgM contra fármaco	Activación de Fagocitosis y Complemento	Enfermedad de suero, Vasculitis, Glomerulonefritis, Fiebre, Rash, Artralgias, Linfadenopatías
Reacción Tipo IV Retardada o Mediada celular.	2 a 7 días	Presentación CMH, Linfocitos Citotóxicos Th1, Th2 y/o Th17.	Activación de macrófagos, Linfocitos citotóxicos, eosinófilos	Dermatitis por contacto, Psoriasis, Exantema maculopapular, DRESS, SSJ, TEN
<p><i>Referencia Bibliográfica: (7) (11) (1) (2)</i></p> <p><i>CMH: complejo mayor histocompatibilidad, DRESS: Síndrome eosinofílico relacionado a medicamentos, SSJ: Síndrome de Steven Johnson, NET: Necrólisis epidérmica tóxica,</i></p>				

La reacción de hipersensibilidad Tipo IV o Celular, se subdivide en cuatro categorías en base al tipo de células con activación y reclutamiento: IV a) monocitos, IV b) eosinófilos, IV c) Células T CD4+ o CD8+, IV d) Neutrófilos. (7)

Sin embargo, no todo los mecanismos de hipersensibilidad a fármacos son completamente definidos con exactitud. Recientemente otros tipos han sido descritos, como apoptosis inducida por ligando Fas/Fas y la activación específica de células T. Tabla 2.

<b>Tabla 2. Tipos de reacciones inmunológicas a fármacos</b>		
<b>Tipo de Reacción Inmunológica</b>		<b>Ejemplo</b>
Reacción Tipo I	Mediadas por IgE.	Anafilaxis por antibiótico Beta-lactámico
Reacción Tipo II	Citotóxica.	Anemia hemolítica por Penicilina
Reacción Tipo III	Complejos inmunes.	Enfermedad del suero por Globulina Anti-timocito
Reacción Tipo IV	Retardada. Mediada celular.	Dermatitis de contacto por antihistamínico tópico
Activación específica Células T	Activación específica de Células T	Rash morbiliforme por sulfas
Apoptosis inducida por ligando Fas/Fas	Apoptosis inducida por ligando Fas/Fas	Síndrome de Stevens-Johnson
Otras		Síndrome lupus like
<i>Referencia Bibliográfica: (7) (11) (1) (2)</i>		

En el caso de fármacos se menciona principalmente acción mediada por IgE con afinidad a receptores de células cebadas y basófilos Fc $\epsilon$ RI. Las subsecuentes exposiciones condicionan activación celular y liberación de mediadores. (28) Las células cebadas son activadas a través de la unión de receptores Fc $\epsilon$ RI con antígenos ligados a IgE, con activación y reclutamiento de moléculas, movilización de calcio, degranulación. Metabolismo ácido araquínico y transcripción de citosinas y quimiocinas. (4)

## **DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Las reacciones por hipersensibilidad a agentes quimioterápicos varían desde tipo cutáneo leve hasta reacciones anafilácticas. (7) (1) Para identificar una reacción adversa a fármaco la sospecha clínica es indispensable y en general suficiente. Base en la exploración física, el interrogatorio y el análisis de relación en tiempo con el medicamento probable relacionado. (11) (7) (1). Los criterios diagnósticos son: 1) la sintomatología del paciente es consistente con una reacción inmunológica a fármacos, 2) el paciente presentó los síntomas al administrarse el medicamento, 3) es consistente la secuencia temporal de administración

del fármaco y aparición de los síntomas y 4) otras causas han sido razonablemente excluidas. (11) (7)

En las reacciones de hipersensibilidad se afecta principalmente piel (80-90%), sistema cardiovascular (45-72%), sistema respiratorio (70%), gastrointestinal (45%), y finalmente el neurológico (15%). (3) (28) (15) (16)

Con taxanos los síntomas ocurren en minutos, típicamente caracterizados por urticaria, disnea, rubor, dolor torácico, dolor lumbar, síntomas gastrointestinales y/o alteración de la presión arterial. (9) (18) (19) Con platinos, minutos posterior a la infusión las principales manifestaciones son taquicardia, edema facial, urticaria, broncoespasmo, sibilancias y cambios en la presión arterial. (9) (18) (19) Con L aspar los principales síntomas asociados incluye urticaria, rash, dolor abdominal, broncoespasmo, hipotensión. (18) (19) Con Etopósido en la mayoría de los casos ocurre sintomatología en minutos a horas y se caracterizan por edema facial, urticaria, respiratorios, fluctuación de tensión arterial, taquicardia y dolor abdominal. (18) Las reacciones de hipersensibilidad con Doxorubicina clínicamente se caracterizan por rash maculopapular, fiebre y alteración reversible de pruebas de función hepática.

Dacarbazina se caracteriza por manifestación de reacción de hipersensibilidad con urticaria, eritema, fiebre, escalofríos, mialgia y malestar general. (18)

Se ha reportado fiebre de alto grado, anemia hemolítica inmune progresiva y linfadenopatías en asociación con Cloranbucil. Urticaria, angioedema y necrólisis epidérmica tóxica con Melfalan. (18)

La presentación clásica en reacciones por Blemocina incluye fiebre e hipotensión. (18)

Para anticuerpos monoclonales, hasta 70% muestra componente cutáneo, posterior relacionado con signos y síntomas cardiovasculares, respiratorios, opresión en la garganta, gastrointestinal, neurológicos, musculares, fiebre. (9) (4)

En las reacciones de hipersensibilidad tipo I, se emplea como herramienta diagnóstica pruebas cutáneas, la prueba radioalergosorbente (RAST) y la triptasa sérica. En reacciones tipo II, la prueba de Coombs directo o indirecto. En reacciones tipo III, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), anticuerpos antinucleares (ANA),

anticuerpos antihistona, estudio de inmunofluorescencia en tejido de biopsia. En reacciones de hipersensibilidad tipo IV se emplea prueba de parche y ensayo de linfoproliferación. (11)

Las pruebas cutáneas existen únicamente para pocos fármacos como haptenos o alérgenos proteicos; y no son efectivas para identificación de reacciones pseudoalérgicas. (3) (15)

El diagnóstico de reacción de hipersensibilidad por platinos puede apoyarse en la evidencia de sensibilización IgE en pruebas cutáneas o invitro. (3) (18) Aunque se han reconocido mecanismos tanto de anafilaxia como reacción anafilactoide y con pruebas negativas. (1) (3) (18) La prueba cutánea tiene valor predictivo negativo 99% para Carboplatino y 75 – 80% para Oxaliplatino, (7) (9) (1) (18) (19) (22) (23) Cuando la última administración de carboplatino es mayor de 6 meses, el valor predictivo negativo es 47%; siendo 52% conversores positivos posterior a una nueva exposición y 83% presenta reacción de hipersensibilidad, aún con protocolo de desensibilización. (12) Con Ciclofosfamida, las reacciones cutáneas son positivas en casos con reacciones alérgicas de presentación tardía. (18)

El reto terapéutico se considera el estándar de oro. (10) (29) Son indicadas ante la duda en el diagnóstico; pero se contraindican en casos de reacciones no mediadas por IgE o cuando existe el antecedente de reacción severa, como anafilaxia. (10) (15)

El diagnóstico de anafilaxia se establece con los siguientes criterios: el inicio agudo, en minutos a horas, de síntomas que involucren piel y/o mucosas y compromiso de sistema respiratorio, cardiovascular o alguna falla orgánica. (16) (13) El tiempo medio de inicio de síntomas es de 30 minutos, ocurriendo usualmente en las primeras 2 horas después de exposición al alérgeno. (3) (15) También se determina el diagnóstico en los siguientes dos casos 1) cuando en minutos a horas posterior a la exposición a un alérgeno conocido, existe reducción de la tensión arterial sistólica mayor a un 30% o debajo de percentil adecuado para la edad y 2) cuando en minutos a horas posterior a la exposición a un probable alérgeno, se produce involucro al menos de dos o mas de los siguientes sistemas: piel o mucosa, respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular u otra falla orgánica. (16) (13)

Cuando se sospecha de una reacción anafiláctica relacionada al medicamento; el riesgo para la vida del paciente es elevada ante una prueba de reto terapéutico. Por tanto, el juicio clínico en general es suficiente. (3) (16) En el episodio agudo, la emergencia amerita manejo oportuno con base a criterio clínico. Sin retrasar el mismo, existen algunas pruebas para métodos de investigación. Se utiliza el incremento total de niveles séricos de triptasa o de triptasa madura ( $\beta$  triptasa). Idealmente la muestra debe tomarse en 15 – 180 minutos de inicio de los síntomas. El pico máximo ocurre en 20 minutos a 2 horas posterior a la administración del medicamento. (3) (12) (16) Los niveles de histamina también pueden medirse encontrándose elevados en 15 – 60 minutos de inicio de los síntomas. Otros estudios experimentales incluye medición de biomarcadores como factor activador de plaquetas (PAF) y carboxipeptidasa A3. (16)

En el caso de medicamentos, cuando una alternativa no sustituye la efectividad en el manejo del padecimiento de base, protocolos de desensibilización se han empleado con éxito. (1) (3) (16) Aplicado con varios agentes quimioterápicos, se ha demostrado reacciones alérgicas en 11% de los pacientes durante el protocolo de desensibilización; sin impedir completar el procedimiento en ninguno de los casos. (1)

Las pruebas cutáneas o in vitro positivas o la sospecha fundamentada de alergia a fármacos mediada por IgE son indicaciones para desensibilización en pacientes sin otra adecuada alternativa terapéutica. (10) (2) (12) Se contraindica el procedimiento en caso de historia de reacción no mediada por IgE; reacción de hipersensibilidad tipo II como agranulocitosis, anemia hemolítica o trombocitopenia, reacción de hipersensibilidad tipo III (mediado por IgG) como glomerulonefritis o enfermedad de suero y reacción de hipersensibilidad tipo IV como Síndrome eosinofílico relacionado a medicamentos (DRESS), Síndrome de Steven Johnson (SSJ), Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y Eritema Bulloso. (10) (4) (12)

El protocolo estándar de desensibilización a medicamentos, consta en una serie de pasos con incremento gradual en la dosis y concentración; hasta llegar al total de dosis deseada en 4-12horas. (10) (23) (4) El algoritmo sugerido incluye 4 pasos: 1) evaluar al paciente para caracterizar la naturaleza de la reacción adversa, 2) determinar la probabilidad de la efectividad y seguridad de la desensibilización rápida, 3) aplicar y diseñar un protocolo seguro, 4) coleccionar la información acerca de la respuesta del paciente a cada desensibilización y modificar el protocolo acorde a la necesidad; valorando tipo de

premedicación, número de pasos, intervalo de administración. (4) Se utilizan 12 pasos, cuando existió reacción durante el procedimiento se pueden disminuir empleando 16 pasos y con antecedentes de reacción severa considerar 20 pasos. (10) (23) (4)

Brigham and Women's Hospital/Dana Farber Cancer Institute (BWH), establece un programa de 12 pasos iniciando con dilución 1/1,000 a 1/10,000, doblando la dosis administrada en intervalos fijos. La primera solución con dilución 1/100, después 1/10 y finalmente la dilución normal el agente quimioterápico. En casos de reacción adversa con dilución 1/100 se iniciaría el protocolo con dilución 1/1,000. Cada protocolo ajustado a la dosis terapéutica total necesaria. En largas series de casos de desensibilización rápida se presenta 67% sin reacción aguda a infusión y 27% con reacción leve; sin necesidad de suspenderse el protocolo. 94.8% de las reacciones en el caso de las primeras 5 desensibilizaciones cuando necesitadas varias en el mismo paciente. (12)

La premedicación con corticosteroides y antihistamínicos previene los efectos no mediados por IgE. En el caso de taxanos, en más del 90% de los casos. (7) (1) En el proceso de desensibilización, 50% presenta síntomas durante el procedimiento. (10) La premedicación facilita tolerancia. Se emplea esteroide (metilprednisolona), antihistamínico anti h1 y ranitidina; 13, 7 y 1 horas previa respectivamente. En paciente con broncoespasmo y angioedema, considerando importante rol de leucotrienos y prostaglandinas; a considerar antileucotrienos (montelukast) y ácido acetilsalicílico respectivamente. (10) (23) (12) Se debe suspender el consumo de betabloqueadores e IECA, dado el riesgo de reacción anafiláctica sin respuesta a epinefrina. Y los derivados de Morfina, porque promueven la degranulación de mastocitos. (12) La desensibilización a taxanos en general es bien tolerada, con leve reacción o ninguna durante el protocolo. En el protocolo de desensibilización a anticuerpos monoclonales, 29% presenta reacción, 90% leve y predominante de tipo cutáneo. (4) El protocolo de desensibilización por BWH ha sido empleado con éxito para anticuerpos monoclonales (rituximab, infliximab, trastuzumab). (12)

Posterior a la desensibilización de identifica negativización de las pruebas cutáneas. El beneficio es temporal, dependiente de dosis de mantenimiento de administración del medicamento. (1) (2) (3) (4)

La desensibilización se ha descrito efectiva para disminuir las reacciones de hipersensibilidad por L- aspar, platinos, anticuerpos monoclonales. (9) (18) (19)

En el caso de L-asparaginasa, las reacciones de hipersensibilidad se relacionan con disminución de la actividad de la enzima. La medición de anticuerpos contra asparaginasa no es clínicamente significativo; con especificidad 64%. Los niveles de actividad sérica de asparaginasa tiene relevancia clínica. Se ha identificado incluso con niveles de cero en pacientes con alergia a PEGasparaginasa.

La inactivación de asparaginasa por el respuesta inmunológica ocurre en 60% de los pacientes. En pacientes con ausente actividad de L-aspar sin reacción alérgica, se denomina inactivación silente. Se reporta incluso en 40% de los pacientes. En un estudio mostrado 8% con inactivación silente para PEG asparaginasa. Medir los niveles de actividad enzimática permitiría identificar los pacientes que realmente se beneficien del proceso de desensibilización. (20) (30) En L- aspar existe opción de sustitución de *Escherichia coli* asparaginasa por Erwinia asparaginasa o PEGasparaginasa. Con PEGasparaginasa reportado éxito hasta en 70% de los casos vía intramuscular y 40% endovenosa. (3)(18) (19) Considerar que existe reacción cruzada con el Factor Estimulante de Colonias, también derivado de *Escherichia coli*. (18) Para Mercaptopurina Tioguanina (6-TG) podría ser una alternativa. (18)

Con reacción de hipersensibilidad grado 1 a 2; suele ser adecuadamente tolerado el quimioterápico con premedicación y disminución de la velocidad de infusión. (18) (19)(21)(17) El régimen previo a la infusión de paclitaxel más conveniente es 20mg dexametasona, 50mg difenhidramina y 20mg famotidina 30 minutos previo; en comparación con difenhidramina y ranitidina 30minutos antes y dexametasona 40mg 12horas y 6horas previo. (17) (18) (19) (21) Con Etopósido disminuir la velocidad de infusión resulta con éxito hasta en 78%. (18) (19) Para anticuerpos monoclonales, Se puede considerar disminuir la velocidad de infusión y premedicación con antihistamínicos como difenhidramina y loratadina. (17) (18) (9) (27) En el caso de platinos, Dacarbazina y reacción de hipersensibilidad severa por Doxorrubicina; no existe éxito al reto terapéutico con premedicación. (18) (19)(21)(17) Tampoco se sugiere el reto en caso de antecedente de reacción de hipersensibilidad grado 3 y 4, incluidos los casos de anafilaxia. (17)

El tratamiento agudo en anafilaxia es epinefrina (adrenalina) intramuscular. (11) (16) El efecto alfa – 1 adrenérgico causa vasoconstricción, excluyendo al sistema musculoesquelético, y disminuye el edema y obstrucción de vía aérea. El efecto agonista beta – 1 adrenérgico tiene propiedad inotrópica y cronotrópica en la contractilidad cardíaca. El efecto agonista beta – 2 adrenérgico es broncodilatador y disminuye la liberación de mediadores y urticaria. La dosis 0.01mg/kg, se administra de solución 1:1,000 (1mg/1mL) a máximo 0.5mg adultos y 0.3mg en niños, inyectable vía intramuscular. La dosis puede repetirse en intervalos de 5 – 15 minutos. La mayoría responde en 1 – 2 dosis.

En 11%, una reacción bifásica puede ocurrir en 1 – 72 horas después de los síntomas iniciales, aún sin exposición al factor desencadenante. La media de 8 – 10 horas. (16) La posición debe ser decúbito dorsal con miembros pélvicos en elevación para preservar la distribución de líquido vascular en sistema central y prevenir síndrome de vena cava y ventrículo vacío. Se debe administrar oxígeno suplementario por mascarilla, idealmente con control de oximetría de pulso continua. En presencia de hipotensión se indica carga de solución fisiológica 0.9%, 10 – 20 ml/kg dosis en bolo. En estado de choque persistente se inicia el manejo con epinefrina vía endovenosa en infusión, ocasionalmente con necesidad de otro vasopresor sin clara superioridad de dopamina, dobutamina, norepinefrina, fenilefrina o vasopresina. En caso de paro cardíaco está indicado reanimación cardiopulmonar con compresiones torácicas, ventilación asistida y epinefrina endovenosa 1:1,000 (1mg/1ml) diluida en 10ml, para administración de 0.1ml/kg de solución 1:10,000 (0.01mg/kg). La diferencia radica en la dilución radica en potenciales efectos adversos del medicamentos, tales como arritmias ventriculares, crisis hipertensiva, edema pulmonar. (16)

## 5. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La desensibilización rápida se ha aplicado con éxito a diversos agentes quimioterápicos; incluido L-aspar, platinos y anticuerpos monoclonales. 11% presenta reacción alérgica durante el protocolo de desensibilización, sin impedir completar el procedimiento en ninguno de los casos. (1) (3) (16)

Los agentes quimioterápicos, junto con antibióticos y AINEs, son los principales fármacos relacionados con reacciones de hipersensibilidad. (28) (16) Las HDR son una importante causa de morbilidad y mortalidad, que además afectan el pronóstico de la patología asociada; para la cual se limita establecer el tratamiento ideal de primera línea.

Por otra parte, el cáncer representa la segunda causa de mortalidad entre los 4-15 años en México. La prevalencia de padecimientos oncológicos es de 5% de los padecimientos malignos en la población general. La incidencia de cáncer en menores de 15 años es de 122 casos por millón por año.

La finalidad del estudio es describir la importancia de los protocolos de desensibilización a agentes antineoplásicos en población pediátrica con presencia de reacciones de hipersensibilidad grave a agentes antineoplásicos en ausencia de otras opciones terapéuticas.

## 6. JUSTIFICACIÓN

Las HDR son una importante causa de morbilidad y mortalidad. En Estados Unidos, anualmente se atribuyen más de 100,000 muertes. (11) Se estima 3-20% de admisiones hospitalarias por HDRs. De forma intrahospitalaria se menciona una variable incidencia de 0.6 - 25%. (6) (25) Las reacciones de hipersensibilidad ocupan 6-10% de las HDR. (7) (10) (11) En un meta-análisis referida una tasa de 15%, con efectos graves en 6.7%. (7) Ocupando la cuarta a sexta causa de mortalidad en pacientes hospitalizados. (25) Para anafilaxia, la prevalencia en estudios internacionales se estima 0.05 – 2%; sin embargo se considerada esta cifra subestimada por bajo reporte. (16)

La utilización del protocolo de desensibilización rápida ha resultado ser una herramienta útil y eficaz en el manejo de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agentes antineoplásicos. Permite continuar con el tratamiento de primera línea, conservando la eficacia del mismo y evitando medicamentos de segunda línea, especialmente cuando no se encuentra opciones terapéuticas alternativas en nuestro medio.

En México existen pocos casos reportados de protocolos de desensibilización rápida a agentes quimioterápicos. En el INP se ha realizado protocolo de desensibilización rápida en 27 pacientes de los cuales 24 han sido pacientes en tratamiento con Quimioterapeúticos.

Este estudio permitirá reconocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con enfermedad oncológica de base, quienes han presentado reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos corroborados por clínica y en algunos casos por medio de pruebas diagnósticas como lo son las pruebas cutáneas, en quienes se ha realizado el procedimiento de desensibilización rápida en una o varias ocasiones para completar la administración del medicamento como se indica por parte del servicio tratante y en los que no existe una opción terapéutica o el utilizar medicamentos de segunda línea con riesgo de disminuir la sobrevida de los pacientes.

## 7. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas, pruebas de diagnóstico, el tratamiento y las complicaciones de los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna que presentan reacciones de hipersensibilidad grave secundaria a quimioterapéuticos ; en los que se ha realizado el procedimiento de desensibilización rápida en una o varias ocasiones en el INP en el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Diciembre del 2017.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características clínicas y pruebas de diagnóstico más frecuentes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna que presentan reacción de hipersensibilidad grave secundaria a quimioterapéuticos en el INP en el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Diciembre del 2017
2. Describir las características clínicas de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a Fármacos en el INP en el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Diciembre del 2017
3. Conocer los protocolos de desensibilización aplicados en nuestra institución en el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Diciembre del 2017
4. Identificar la frecuencia y el tipo de eventos adversos asociados a los procedimientos de desensibilización a fármacos. en el INP en el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Diciembre del 2017

## 8. MATERIALES Y METODOS

### POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna que presentan reacción de hipersensibilidad grave secundaria a L-asparaginasa y Doxorubicina, atendidos en un hospital de Tercer nivel de atención.

### POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna que presentan reacciones de hipersensibilidad graves secundarias a quimioterapéuticos, atendidos en el INP en el periodo comprendido de marzo del 2012 a Diciembre del 2017.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes de cualquier género.
- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna y que hayan presentado reacción de hipersensibilidad grave secundaria a quimioterapéuticos.
- Expedientes de pacientes con cáncer atendidos por el servicio de alergia por la presencia de una reacción de hipersensibilidad grave secundaria a quimioterapéuticos.
- Expedientes de pacientes en quienes se realizó desensibilización rápida a L-asparaginasa y Doxorubicina en el INP en el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Noviembre del 2017

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de paciente con reacción de hipersensibilidad secundaria a otros medicamentos diferentes a quimioterapéuticos
- Expedientes de pacientes con diagnóstico no oncológico en quienes se empleen medicamentos antineoplásicos.

## 9. VARIABLES:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Categoría	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa Discontinua	Años
Género	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Diagnóstico Oncológico	Enfermedad neoplásica maligna por la cual recibe tratamiento en el INP.	Nominal	1= Leucemia Aguda Linfoblástica 2= Leucemia Aguda Mieloblástica 3= Sarcoma Ewing
Quimioterápico asociado a reacción de hipersensibilidad	Agente antineoplásico asociado con reacción de hipersensibilidad en el paciente.	Nominal	L-asparaginasa Doxorrubicina.
Sistemas involucrados en la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico	Definir los sistemas involucrados en la reacción de hipersensibilidad, asociada al antineoplásico utilizado en el protocolo de desensibilización.	Nominal	1.- Cutáneo 2.- Respiratorio 3.- Gastrointestinal 4.- Neurológico 5.- Cardiovascular
Severidad de la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico	Acorde Clasificación Brown: Referencia (14), gravedad de la reacción de hipersensibilidad presentada asociada al agente antineoplásico.	Nominal	1.- Grado 1 2.- Grado 2 3.- Grado 3
Número de pasos utilizados en el protocolo de desensibilización	Cantidad de pasos en los cuales se administró el agente antineoplásico, utilizado en general 10, 12 o 20 pasos.	Nominal	1= 10 2= 12 3= 20
Manejo posterior a desensibilización con esteroide y antihistamínico	Definir si se utilizó esteroide o antihistamínico posterior a la administración del medicamento relacionado con reacción de hipersensibilidad.	Nominal	1= Sí 2= No
Reacción de hipersensibilidad durante el protocolo de desensibilización	Definir si el paciente presenta alguna reacción de hipersensibilidad de cualquier grado, asociada al antineoplásico utilizado en el protocolo de desensibilización.	Nominal	1= Sí 2= No
Sistemas involucrados en la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico, durante el protocolo de desensibilización	Definir los sistemas involucrados en la reacción de hipersensibilidad, asociada al antineoplásico utilizado en el protocolo de desensibilización.	Nominal	1.- Cutáneo 2.- Respiratorio 3.- Gastrointestinal 4.- Neurológico 5.- Cardiovascular

Severidad de la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico, durante el protocolo de desensibilización	Acorde Clasificación Brown: Referencia (14), gravedad de la reacción de hipersensibilidad presentada durante el protocolo de desensibilización rápida.	Nominal	1.- Grado 1 2.- Grado 2 3.- Grado 3
Momento de presentación de la reacción de hipersensibilidad durante el protocolo de desensibilización rápida	Número de paso en el cual se presentó la reacción de hipersensibilidad durante el protocolo de desensibilización.	Nominal	Intervalo 1 a 12.
Estado de vida actual	Identifica si el paciente se encuentra vivo al momento de realización de la recolección de datos. (Julio 2015)	Nominal	1= Vivo 2= Muerto
En pacientes vivos, Manejo actual de acuerdo padecimiento oncológico de base	Tratamiento actual del paciente para la neoplasia maligna que presenta.	Nominal	1= Quimioterapia 2= Vigilancia 3= Posterior a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. 4= Fuera de tratamiento oncológico.

#### RECURSOS MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos

#### UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría con base en revisión de expedientes clínicos.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable. Tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y

desviación estándar o medianas con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad). Para las variables categóricas obteniendo proporciones (género, gravedad de la reacción de hipersensibilidad, síntomas asociados por sistemas, tratamiento).

## **10. CONSIDERACIONES ETICAS**

Ya que se trata de un estudio retrospectivo, con revisión de expedientes clínicos no se tendrá relación alguna con pacientes.

## 11. RESULTADOS

Durante el periodo de 5 años entre marzo del 2012 hasta diciembre del 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría se realizó búsqueda de pacientes a quienes se les realizaron procedimientos de desensibilización encontrando un total de 27 pacientes, posteriormente se determinó a quienes se realizó desensibilización a quimioterapéuticos encontrando 22 pacientes (81%) con un promedio de 6 pacientes por año, en todos los pacientes se describieron reacciones de hipersensibilidad a fármacos tipo anafilaxia en la reacción uncial 20 pacientes

Se analizaron las características clínicas de los pacientes que ameritaron desensibilizaciones: la edad oscilo entre los 3 años y los 17 años de edad (9.23 años) al momento de la reacción inicial el 81% fueron hombre y el 19% mujeres con una relación H: M de 4:1.12. Se evaluó además los órganos afectados al momento de la reacción encontrando que un 91% (20/22) de los pacientes presentaron afectación cutánea caracterizada por urticaria, 50% (11/22) presentaron afectación respiratoria caracterizada por sibilancias, 13.6% (3/22) presentaron afección gastrointestinal asociado a nauseas o vómitos y fiebre, 9% (2/22) presentaron afectación cardiovascular caracterizada por hipotensión. Con respecto a las clasificación de gravedad de la reacción se determinaron que 73% (18/22) presentaron reacciones grado 2, 27% (6/22) presentaron una reacción grado 1 al momento de la reacción inicial.

Se describieron además los fármacos quimioterapéuticos a los cuales se presentaron las reacciones encontrando que la L- Asparaginasa causo la reacción en 21/22 pacientes (96%) y 1 paciente presento reacción a Doxorubicina (4%), en los diagnósticos de los pacientes encontramos que el 72% (16/22) tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, 9% (2/22) pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar y 9% (2/22) leucemia mieloide aguda, 4% (1/22) sarcoma de Ewing.

Se realizaron un total de 67 desensibilizaciones a los pacientes descritos con un promedio de 3.6 procedimientos por paciente con un máximo de 14 desensibilizaciones en un paciente y un mínimo de 1.

Se siguió el protocolo de desensibilización estandarizado en el Brigham's women's hospital por la Dra. Castells y colaboradores (2004) que implica un protocolo de 12 pasos en un 100% de los pacientes. Un 36% (8/22) pacientes no presentaron ningún tipo de reacción durante el procedimiento de desensibilización, sin embargo un 63% (14/22) de los pacientes

presentaron algún tipo de reacción de hipersensibilidad durante el procedimiento de desensibilización de las cuales se describieron 14% (2/14) de reacciones grado 3, 64% (9/14) reacciones grado 2 y 28% (4/14) de reacciones grado 1, no se reporta ninguna muerte asociada al procedimiento.

De los procedimientos en los cuales se presentó algún tipo de reacción de hipersensibilidad el 86% (12/14) de los pacientes recibió el tratamiento para la reacción y reinició el procedimiento de desensibilización hasta finalizarlo, 2 pacientes no finalizaron el procedimiento, 1 de ellos por solicitud de la madre y el otro paciente por presentar una reacción grado 3.

14% (2/22) de los pacientes ameritaron cambio de quimioterapéutico, El paciente en el cual se interrumpió el procedimiento de desensibilización a petición de la madre se realizó cambio de quimioterapéutico de L-Asparaginasa a Erwinia, 1 de los pacientes que presentó reacción grado 2 a pesar del tratamiento por lo cual no se finalizó el procedimiento de desensibilización y 1 de los pacientes que presentó reacción grado 3.

Al momento de determinar el diagnóstico actual de los pacientes encontramos que 8/22 pacientes se encuentran en vigilancia por remisión de la enfermedad, 4/22 pacientes aun en vigilancia pos trasplante de medula ósea, 4/22 pacientes fallecieron por complicaciones asociadas al diagnóstico de base, 3/24 en tratamiento de segunda línea donde no ameritan el fármaco asociado a la reacción de hipersensibilidad, , 1/22 paciente fue dado de alta de nuestra institución por mayoría de edad 1/22 en cuidados paliativos y 1/22 abandono seguimiento en la institución.

### 13. CONCLUSIONES

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos constituyen un problema de salud a nivel mundial, cuando la evitación del fármaco no es posible o la sustitución del mismo puede poner el riesgo la sobrevida del paciente con respecto a su diagnóstico de base se debe considerar realizar procedimientos de desensibilización para lograr la administración eficaz y dentro de un ambiente controlado.

Sabemos que las reacciones de hipersensibilidad a fármacos pueden ser fatales, por lo cual al realizar procedimientos de desensibilización deben de realizarse dentro del ambiente intrahospitalario, bajo monitorización de los pacientes, idealmente con una enfermera por cada paciente y bajo la supervisión estricta del alergólogo durante todo el procedimiento y en su vigilancia posterior.

Todos los médicos tratantes debemos estar al tanto del reconocimiento temprano de una reacción de hipersensibilidad a fármacos y su tratamiento oportuno, ya que conociendo las reacciones iniciales en los pacientes se pueden tener a disposición fármacos para la premedicación y el tratamiento de las reacciones en base a los sintomatologías, sin olvidar que las reacciones anafilácticas deben ser tratadas con adrenalina.

En la población estudiada encontramos que el 63% de los pacientes a los que se les realizo un procedimiento de desensibilización presentaron algún tipo de reacción durante el mismo, en su mayoría en el último paso del procedimiento, sin embargo solo el 4% de las reacciones se consideraron como graves y no se ha reportado hasta el momento ninguna muerte asociada al procedimiento.

La desensibilización en la población estudiada significo el poder continuar con la quimioterapia de primera línea con L- Asparaginasa y Doxorubicina en el 86% de los casos.

Dentro de las limitantes del estudio es que no contamos con las mediciones enzimáticas de los fármacos como L-Asparaginasa para determinar si la reacción de hipersensibilidad es asociada a la inactivación de la enzima o una reacción mediada por IgE, sin embargo a pesar de esta limitante pudimos observar que solo en 4 pacientes se amerito el cambio de quimioterapéuticos a segunda línea.

Hasta el momento no se encontraron en la literatura reportes de casos de desensibilización en pacientes pediátricos por lo que consideramos que este estudio podría apoyar el uso de este procedimiento en la población pediátrica.

## **14. RECOMENDACIONES**

Se recomienda el uso de protocolos estandarizados por la institución para los procedimientos de reconocimiento temprano de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos y los procedimientos de desensibilización por lo que, con este estudio se realizó un protocolo para el reconocimiento temprano y oportuno de las reacciones de hipersensibilidad idealmente para el uso de los servicios que manejan este tipo de terapéuticas, además una hoja para reconocer, clasificar y tratar las reacciones que puedan ocurrir en el procedimiento de desensibilización que sugerimos pueda ser utilizado para base de próximos estudios y tratamiento oportuno de los pacientes.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss ME, Bernstein DI, Blessing-moore J, Cox L, Lang DM, Nicklas RA, et al. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*; 2010;105(4):259–73.e78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.002>
2. Baldo BA, Pham NH. *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*. 2013.
3. Muraro a., Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1026–45.
4. Liu a., Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: State of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1679–89.
5. Cioms. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for Their Use. *South Med J* [Internet]. 2000;102(4):345. Available from: [http://journals.lww.com/smajournalonline/Abstract/2009/04000/Reporting\\_Adverse\\_Drug\\_Reactions.3.aspx](http://journals.lww.com/smajournalonline/Abstract/2009/04000/Reporting_Adverse_Drug_Reactions.3.aspx) \n <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Reporting+adverse+drug+reactions;+Defenitions+of+terms+and+criteria+for+their+use#1>
6. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children-A systematic review. *PLoS One*. 2012;7(3).
7. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S548–59.
8. Modelo F. *Contenidos*. 2004; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
9. Castells M, Del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(9):1575–84.
10. De Groot H, Mulder WMC. Clinical practice : Drug desensitization in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169(11):1305–9.

11. Riedl M a, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physicians* [Internet]. 2003;68(9):1781–90. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
12. Hsu Blatman KS, Castells MC. Desensitizations for Chemotherapy and Monoclonal Antibodies: Indications and Outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2014;14(8):1–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-014-0453-5>
13. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;125(3):569–74.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.060>
14. Brown SG a. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371–6.
15. Symposium NF. Anaphylaxis [Internet]. 2004. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/0470861193>
16. H o, Nbwert 87654321o, +234'09o Simons FER, Arduoso LRF, Bil MB, El-Gamal YM, et al. o1 oorld Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3).
17. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12(5):601–9.
18. Syrigou E, Makrilia N, Koti I, Saif MW, Syrigos KN. Hypersensitivity reactions to antineoplastic agents: an overview. *Anticancer Drugs*. 2009;20(1):1–6.
19. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2009;102(3):179–87; quiz 187–9, 222. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60078-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60078-6)
20. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, Te Loo DMWM, Bierings MB, Van Den Bos C, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(13):2026–33.
21. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(1):39–53.

22. Khan D a., Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 SUPPL. 2):126–38.
23. Castells M. Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Drug Saf.* 2006;1(3):243–51.
24. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;
25. Cavazos M, Villarreal JR. Rapid desensitization to chemotherapy drugs in oncologic patients. A good and safe option. A two-case presentation. *Rev Alerg México.* 2010;57rapid(3):99–103.
26. Álvarez Cardona A, Hernández Nieto L, Pérez Gómez M, Pedroza Meléndez Á, Huerta López JG. Desensibilización para etopósido. Comunicación de un caso. *Rev Alerg México.* 2010;5757(11):33–6.
27. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;124(6):1259–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.009>
28. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 SUPPL. 2):18–23.
29. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* [Internet]. 2003;58(9):854–63. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x/epdf>
30. WALENCIAK J, MLYNARSKI W, ZALEWSKA-SZEWCZYK B. Anaphylactic reaction to polyethylene glycol-conjugated asparaginase: Premedication and desensitization may not be sufficient. *Pediatr Int.* 2014;56(1):130–1.

## 16. ANEXOS

### ANEXO 1: hoja de recolección de datos

Edad	años		Género	Femenino	Masculino
Clasificación de acuerdo a origen Oncológico	LAL	LAM	S.Ewing		
Quimioterápico asociado a reacción de hipersensibilidad	L- asparaginasa	Doxorrubicina			
Sistemas involucrados en la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico	Cutáneo	Respiratorio	Gastrointestinal	Neurológico	Cardiovascular
Severidad de la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico	Grado 1	Grado 2	Grado 3		
Reacción de hipersensibilidad durante el protocolo de desensibilización	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Ninguno	
Sistemas involucrados en la reacción de hipersensibilidad al agente antineoplásico, durante el protocolo de desensibilización	Cutáneo	Respiratorio	Gastrointestinal	Neurológico	Cardiovascular
Momento de presentación de la reacción de hipersensibilidad durante el protocolo de desensibilización rápida					
En pacientes vivos, Manejo actual de acuerdo padecimiento oncológico de base	Quimioterapia	Vigilancia	Posterior aTCPH.	FTO	





FECHA: \_\_\_\_\_

### REACCIONES DURANTE DESENSIBILIZACION

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EXP: \_\_\_\_\_

SEXO : M  F  EDAD : \_\_\_\_\_ FARMACO: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO : 3/12  O 16/4  PASO EN QUE OCURRE REACCION: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO DE BASE \_\_\_\_\_ # DESENSIBILIZACIONES PREVIAS : \_\_\_\_\_

HORA DE LA REACCION : \_\_\_\_\_ DOSIS TOTAL ADMINISTRADA: \_\_\_\_\_

**SIGNOS VITALES:** AL INICIO: TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ Sat \_\_\_\_\_ Temp \_\_\_\_\_  
EN LA REACCION: TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ Sat \_\_\_\_\_ Temp \_\_\_\_\_

**LABS ENVIADOS** AL MOMENTO DE LA REACCION: TRIPTASA (30 min después de la reacción): SI/ NO IL-6/TNF- $\alpha$ : SI/ NO

#### SINTOMAS:

- Cutáneos:
  - Enrojecimiento/Calor/Eritema
  - Prurito
  - Urticaria
  - Angioedema
  - Otros: Rash (Maculopapular, Morbiliforme/Otro)
- Respiratorio:
  - Congestión nasal / Estornudos en salva
  - Sibilancias/Disnea/ sensación de falta de aliento
  - Desaturación (<92%)
  - Opresión torácica
- Cardiovascular:
  - Dolor torácico
  - Taquicardia/ Bradicardia
  - Pre síncope( mareo)
  - Síncope
  - Hipertensión/Hipotensión
- Garganta:
  - Síntomas objetivos de garganta/labios: hinchazón/angioedema
  - Síntomas subjetivos de garganta/labios: Prurito, cosquilleo, dolor, ronquera, sensación de masa, otro
- Gastrointestinales:
  - Nausea/ Vomito
  - Diarrea
  - Dolor abdominal/inflamación
  - Reflujo o dificultad para deglutir
- Neuromusculares:
  - Sensación de muerte inminente
  - Paresias/ debilidad/ parestesias
  - Cefalea
- Síntomas Constitucionales:
  - Diaforesis/Rigidez muscular Escalofríos
  - Fiebre
  - Convulsiones
- Dolor:
  - Dolor de espalda
  - Otros

OTROS SINTOMAS: \_\_\_\_\_

**CLASIFICACION:** En base a los síntomas:

- TIPO 1
- LIBERACION DE CITOCINAS
- MIXTAS

**SEVERIDAD:** I  II  III

**TRATAMIENTO ADMINISTRADO:** Consignar Nombre(N) y Dosis (D) del fármaco.

- Anti-H1 (Antihistaminicos): \_\_\_\_\_
- Anti-H2 N/D \_\_\_\_\_
- ASA/AINEs N/D \_\_\_\_\_
- SALBUTAMOL \_\_\_\_\_
- Esteroide: N/D \_\_\_\_\_
- Epinefrina #D \_\_\_\_\_